

氏名（本籍）	<small>かわだ まさひろ</small> 河田 雅宏（広島県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第291号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	水素結合供与型有機分子触媒を用いた立体選択的炭素-炭素結合形成反応の開発
論文審査委員	（主査）教授 三浦 剛 教授 松本 隆司 教授 宮岡 宏明

論文内容の要旨

医薬品における不斉の重要性は現代では広く認知されており、光学活性な医薬品の割合は年々増加している。キラルな化合物の供給法は、アミノ酸などのキラルビルディングブロックを用いたキラルプール法やキラルカラムなどを用いた光学分割、キラルな反応試薬を用いた不斉反応が挙げられる。中でもキラルな触媒を用いた不斉反応は廃棄物が少なく、工業的に理想的な反応であると言える。現代においては不斉配位子を用いた遷移金属触媒反応が多く工業化されている。しかしながら、近年、環境負荷に対する懸念から、有毒かつ希少な遷移金属を用いずに高立体選択的にキラルな有機化合物を合成する手法の開発が望まれていた。特に医薬品開発においては、反応系に残留した微量金属が生体に対する致命的な毒性を示す可能性から、毒性元素を用いない合成法の開発はより重要な研究課題であるといえる。有機分子触媒反応は希少な元素を使用せず、廃棄物の毒性が低いなどの特徴を有することから、この問題を解決することが可能であると考えられる。一方で、有機分子触媒は遷移金属触媒に比べて活性が低く、触媒量の低減が工業化に向けた大きな課題である。このような背景のもと、申請者は新たな高活性有機分子触媒の創生と有機分子触媒を用いた新規反応開発研究に着手した。

第一章 リンカーの立体構造に着目した新規スルホンアミド-チオウレア型有機分子触媒の開発と不斉反応への応用

2003 年に竹本らによって報告されたチオウレア型有機分子触媒 **1** は優れた反応性・立体選択性を示すことから、最も広く研究・応用されている有機分子触媒の一つである。竹本らの報告以降、様々な類縁体が開発されているが、中でも 2008 年に Wang らによって報告されたスルホンアミド-チオウレア型有機分子触媒 **2** は立体選択性に加えて反応効率の顕著な改善が確認されており、注目に値する (Table 1)。Wang らはこのスルホンアミド-チオウレア型有機分子触媒の研究を精力的に行

っているが、第三級アミン触媒以外での報告例は 1 例のみであり、その報告に関しても、立体選択性は向上しているものの反応時間はチオウレア触媒を用いた過去の報告と比較しても改善されていない。

申請者はこの低反応性の原因がリンカーであるジフェニルエチレンジアミンにあると推察した。第一級・第二級アミンに特徴的なイミン・エナミンを経由する反応では触媒と基質が共有結合を形成する必要がある、第三級アミン触媒と比べて触媒と基質がより接近した遷移状態を経由する必要がある。すなわち、アミノ基により近いフェニル基が基質との脱水縮合を阻害する可能性がある (Figure 1B)。そこで申請者は所属の研究室にて開発されたアミノ酸由来のノナフルオロブタンスルホンアミド触媒を組み込むことで基質との脱水縮合を阻害しない触媒設計を図った (Figure 1C)。

Table 1.

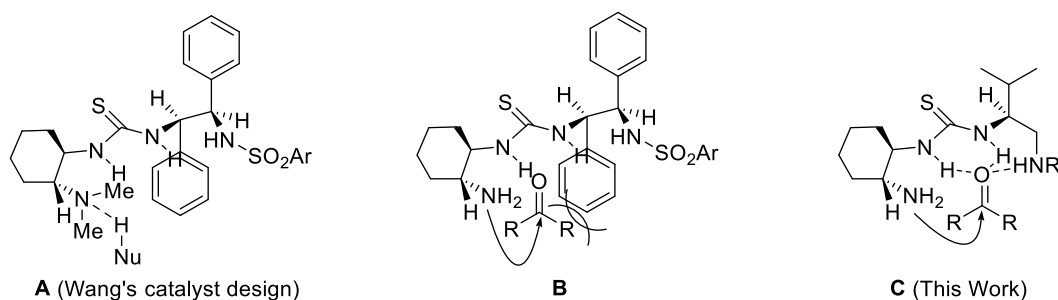
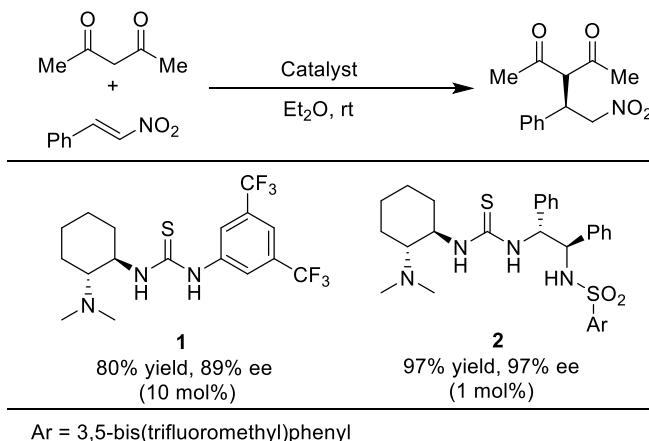


Figure 1.

合成した有機分子触媒をニトロメタンのベンジリデンアセトン **3** への不斉マイケル付加反応に適用することで、その触媒能を確認した。本反応で得られるキラルな γ -ニトロケトン **4** は GABA_B 刺激薬バクロフェンの合成中間体として用いられる。有機分子触媒の分野においても本反応は多数報告されているものの、低触媒量 (<10 mol%)・短時間 (<24 h)・高収率 (>80% yield)・高立体選択性 (>95% ee)の全てを満たす報告は未だ存在せず、実用性に乏しい。本反応に新たに合成した種々のスルホンアミド-チオウレア有機分子触媒を適用したところ、バリン由来(*R,R,R*)-体 **5** を用いることで 24 時間以内に反応は完結し、88%収率・97% ee で目的の γ -ニトロケトン **4** を得た (Table 2)。触媒検討の結果より、チオウレア部位から見てイミニウムと反対面に置換基 (*i*-Pr 基) を配置することで求核剤と求電子剤の接近を補助し、反応を促進していると考えられる (Figure 2)。ジフェニルエチレンジアミンをリンカーとして用いた場合はいずれかのフェニル基がイミニウム面に干渉するために著しく収率が低下したと考えられる。

Table 2.

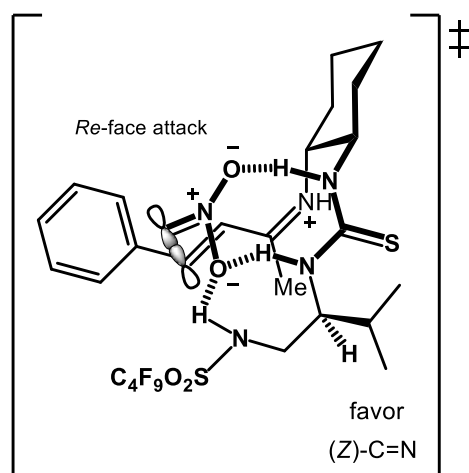
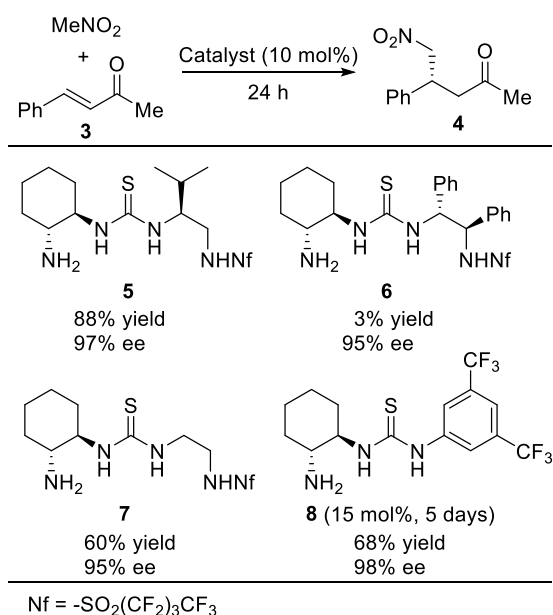


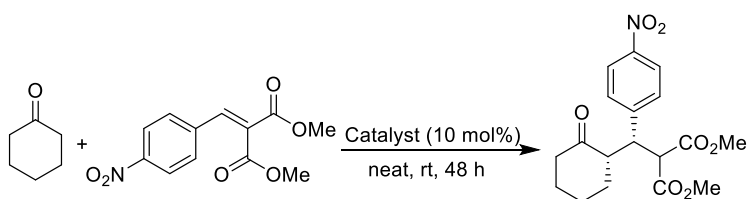
Figure 2.

第二章 ピロリジン骨格を有するスルホンアミド-チオウレア型有機分子触媒を用いたアルキリデンマロン酸エステルへの不斉マイケル付加反応

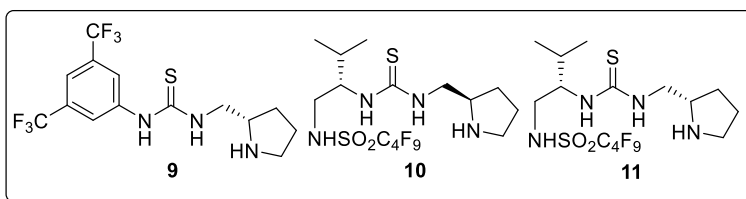
α,β -不飽和なアルデヒド、ケトン、スルホン、およびニトロスチレンなどを用いた有機分子触媒的不斉マイケル付加反応は比較的温和な条件下で炭素-炭素結合を形成することが可能であるため有用であり、広範な研究が行われている。しかしながら、アルキリデンマロン酸エステルを求電子剤として用いた不斉マイケル付加反応は生成物の合成中間体としての有用性とは反対に報告例が少ない。過去の報告から、こ

の反応はピロリジン誘導体で高い立体選択性を示すことが示唆されているため、ピロリジン骨格を有するスルホンアミド-チオウレア触媒を合成し、適用した (Table 3)。新規に合成したスルホンアミド-チオウレア触媒 **11** は既知の触媒 **9** よりは高い立体選択性を示したものの、満足いく収率は得られなかった。そのため、種々の条件検討を行った結果、 H_2O 存在下において反応の加速が観察され、満足のいく収率で付加体を得た。

Table 3.



Entry	Catalyst	Additive	Yield (%)	syn/anti	% ee (syn)
1	9 (20 mol%)	<i>n</i> -Butylic acid	43	80/20	88
2	10	none	31	93/7	-80
3	11	none	30	94/6	85
4	11 (20 mol%)	H_2O	72	93/7	87



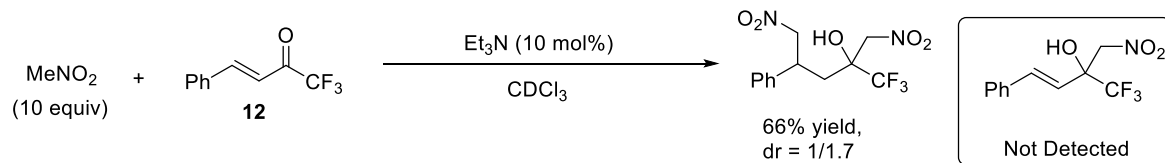
第三章 DMM 型有機分子触媒を用いた α,β -不飽和トリフルオロメチルケトンに対する位置選択的付加反応の開発

フッ素は自然界において、ほとんどが無機化合物として存在し、有機化合物として存在している割合は非常に少ない。しかしながら、フッ素は医薬品開発において重要な役割を果たしている元素であり、2017 年段階で上市している医薬品の内、約 15% にフッ素が含まれているとされる。そのため、含フッ素ビルディングブロックの堅実な供給方法の確立は臨床現場に医薬品を届けるためにも重要な研究課題である。含フッ素有機化合物の合成法は種々存在し、中でもフッ素含有置換基を有する求電子剤に対して求核剤を反応させる手法は、フッ素の求電子性によって基質が活性化されるため効率的である。そこで申請者は有機分子触媒を用いたトリフルオロベンジリデンアセトン **12** に対するニトロアルカンの付加反応に注目した。本反応は複雑な混合物を与えるという報告が存在するのみであり、その位置選択性などは明らかでない。しかしながら、予想される生成物はいずれの異性体もビルディングブロックとして有用であるため、本反応を制御することは有用であると考えられる。そこで、ニトロメタンの **12** への付加反応を検討したところ、 Et_3N を触媒として用いた場合は 1,4-付加が優先するのに対して、水素結合供与型の触媒 **13** を用

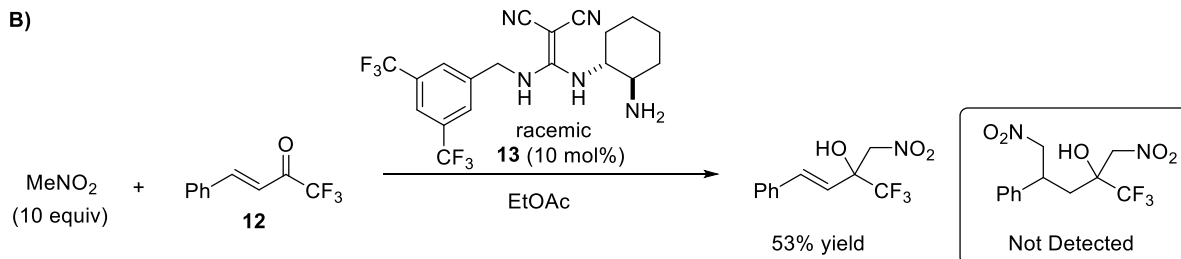
いることで、1,2-付加選択的に進行することが明らかになった (Scheme 1)。

Scheme 1

A)



B)



そこで、本反応の触媒検討を行ったところ、チオウレア誘導体 **15**, **16** やスクアラミド誘導体 **17**, **18** では低い立体選択性となり、申請者の所属する研究室で開発されたジアミノメチレンマロノニトリル (DMM) 型有機分子触媒 **14** でのみ良好な立体選択性を示すことが明らかになった (Table 4)。

Table 4.

MeNO_2 (10 equiv) + 12 $\xrightarrow[\text{THF, 10 } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Catalyst (10 mol\%)}}$ Product			
 14	 15 (n = 0)	 16 (n = 1)	 17 (n = 0)
93%, 78% ee *82%, 82% ee	83%, 3% ee	90%, 27% ee	86%, 6% ee
	18 (n = 1)		83%, 27% ee

* Add Na_2SO_4 (3.0 equiv)

Ar = 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl

総括

第一章及び第二章で合成した新規スルホンアミド-チオウレア触媒は、既存のチオウレア触媒に比べて高い反応性・立体選択性を示し、触媒の構造最適化における一例として重要である。第三章では α,β -不飽和トリフルオロメチルケトンに対するニトロメタンの付加反応が水素結合供与型有機分子触媒を用いることで位置選択性が逆転することを見出した。また、DMM 型有機分子触媒の立体選択性発現にかかわる現象を実験的に考察することで、今後の触媒構築における重要な知見を得た。

これらの研究成果は、有機分子触媒の活性を向上させる上で重要な知見であり、有機分子触媒の工業利用、ひいては医薬品の安全かつ安価な供給に役立つと考えられることから意義のある研究である。

【研究成果の掲載誌】

1. M. Kawada, K. Nakashima, S. Hirashima, A. Yoshida, Y. Koseki, and T. Miura, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6986–6991.
2. M. Kawada, K. Nakashima, S. Hirashima, T. Sakagami, Y. Koseki, and T. Miura, *Chirality* **2018**, *30*, 1215–1224.

論文審査の結果の要旨

河田雅宏氏の博士学位申請論文は、新規な水素結合供与型有機分子触媒を開発し、立体選択的な炭素-炭素結合形成反応に適用し、高い光学純度の有機分子を入手可能とする基礎研究である。近年、環境調和型の化学技術開発が期待されており、有毒な金属を使用せずに、有機分子のみで構成される触媒を用いた反応開発研究が盛んに推進されている。医薬品合成においても、製品中への金属残留リスクを防ぐ方法論としてその開発が期待されている。しかしながら、有機分子触媒を用いた不斉反応は、一般に長い反応時間や高用量の触媒を必要とするといった欠点を持ち、触媒活性の改善が重要な研究課題となっている。これまでに開発された有機分子触媒の中で、水素結合供与基としてチオウレア基を含む有機分子触媒は、多くの不斉反応に応用されてきた。さらに、スルホンアミド基とチオウレア基を組み合わせた有機分子触媒も近年注目を集めている。河田氏は水素結合供与基に着目し、より高い触媒活性を有する有機分子触媒開発、および立体選択的な炭素-炭素結合形成反応開発について検討した。本博士学位申請論文は、これらの研究成果を3章にまとめたものである。

第一章では、チオウレア基とノナフルオロブタンスルホンアミド基を合わせ持つ新規な水素結合供与型有機分子触媒を開発し、ニトロアルカンのベンジリデンアセトン誘導体への不斉共役付加反応に適用した研究内容について論じている。開発された有機分子触媒は既存の方法よりも高効率的に反応を促進し、高い立体選択性と収率で目的の γ -ニトロカルボニル誘導体を得ることを達成した。本反応は、既存の方法と比較して、低触媒量 (< 10 mol%), 短い反応時間 (< 24 h), 高収率 (> 80% yield), 高立体選択性 (> 95% ee)の全てを満たす初めての報告例である。

第二章では、チオウレア基とノナフルオロブタンスルホンアミド基の組み合わせユニットの有機分子触媒としての更なる有用性を実証すべく、ケトンのアルキリデンマロン酸エステル誘導体への不斉共役付加反応について論じている。本反応で得られる光学活性な付加生成物は、価値ある合成中間体であるにもかかわらず、その合成報告例は少ない。本反応の収率や立体選択性こそ、既存の方法と同程度であったものの、チオウレア基とノナフルオロブタンスルホンアミド基の組み合わせユニットが有機触媒反応の水素結合供与基として、幅広い反応に応用できることを実証している。

第三章では、ジアミノメチレンマロノニトリル基を有する有機分子触媒用いたニトロアルカンのトリフルオロベンジリデンアセトン誘導体への立体選択的 1,2-付加反応について論じている。本反応によって得られる 1,2-付加生成物は、光学活性な含フッ素医薬品を合成するための価値あるビルディングブロックである。また、本反応は、高い立体選択性で達成された初めての報告例であるとともに、既存のチオウレア型やスクアラミド型の有機分子触媒と比較しても、より高い立体選択性を示した。さらに、NMR や計算化学を駆使し、反応機構解明に関する知見についても論じている。

以上、本研究では、水素結合供与型の有機分子触媒を用いて、医薬品開発に貢献しうる価値ある光学活性なビルディングブロックの合成法開発を達成している。よって、本論文は博士（薬学）の学位を授与するに十分値するものと判断する。